Guido Freckmann*

HbA_{1c}-POC-Systeme zur Therapiekontrolle und Diagnostik des Diabetes: Ausreichende Qualität und Qualitätskontrolle?

HbA_{1c}-POC systems for therapy control and diagnostics of diabetes: is quality and quality control sufficient?

<https://doi.org/10.1515/labmed-2017-0089>
Eingang 17.7.2017; Akzeptanz 15.8.2017

Zusammenfassung: Der HbA_{1c}-Wert ist ein in der Diabetologie etablierter Langzeitmarker zur Stoffwechselkontrolle, der mit der mittleren Glukosekonzentration der letzten ~2–3 Monate korreliert. Der HbA_{1c} dient zur Kontrolle der Therapieziele ist somit ein wichtiger Bestandteil jeder Patientenvisite. Mit Point-of-Care-Messsystemen (POC) erfolgt die HbA_{1c}-Bestimmung direkt in der Praxis und das Ergebnis steht innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung. Ein POC- HbA_{1c}-Messsystem in der Arztpraxis unterliegt nach Rili-BÄK der praxisinternen Qualitätskontrolle mit vom Hersteller geliefertem Kontrollmaterial, allerdings ist eine Teilnahme an Ringversuchen nicht verpflichtend. Wenn man dennoch an Ringversuchen teilnimmt beträgt die zulässige Abweichung ±18% vom Zielwert, was in Kombination mit dem teilweise noch verwendeten, nicht für alle Systeme kommutablen Ringversuchsmaterial, keine sichere Beurteilung der Genauigkeit zulässt. Die Messgenauigkeit von HbA_{1c}-POC-Systemen variiert nach der aktuellen Studienlage deutlich. Teilweise zeigte sich zum Beispiel ein deutlicher Bias in beide Richtungen. Um eine zuverlässige Überprüfung der Messqualität von POC- HbA_{1c}-Messsystem zu ermöglichen sollte die Teilnahme am Ringversuch verpflichtend werden. Eine Umstellung auf Vollblut als Kontrollmaterial im Ringversuch und eine deutliche Senkung der zulässigen Abweichung im Ringversuch sollte angestrebt werden. Mit

solchen Maßnahmen ließe sich eine aussagekräftige herstellerunabhängige Qualitätskontrolle sicherstellen.

Schlüsselwörter: Diabetes; externe Qualitätskontrolle; HbA_{1c}; Messgenauigkeit; point-of-care Messung.

Abstract: The HbA_{1c} value is established in diabetology as a long-term marker for metabolic control that correlates with the mean glucose concentration of the last ~2–3 months. The HbA_{1c} serves to control the therapeutic goals and, thus, is an important part of every patient visit. With point-of-care (POC) measurement systems, HbA_{1c} is determined directly in the doctor's practice and the result is available within a short time. According to Rili-BÄK, a POC- HbA_{1c} measuring system in a physician's office is subject to the quality control with the control material supplied by the manufacturer, but participation in round-robin tests is not obligatory. If one participates in round-robin tests, the permissible deviation is ±18% of the target value, which in combination with the partly still used test material that is not commutable for all systems does not allow a reliable assessment of the accuracy. Current studies report that measurement accuracy of HbA_{1c}-POC systems varies considerably. In some cases, a marked bias was found in both directions. In order to ensure a reliable monitoring of the measurement quality of POC- HbA_{1c} systems, the participation in the round-robin tests should be mandatory. A change to whole blood as a control material in the round-robin test and a clear reduction of the permissible deviation should be attempted. Such measures would ensure a meaningful quality control independent of the manufacturer.

Keywords: diabetes; external quality assessment; HbA_{1c}; measurement accuracy; point-of-care testing.

*Korrespondenz: Guido Freckmann, Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Helmholtzstr. 20, Ulm 89081, Deutschland, E-Mail: guido.freckmann@idt-ulm.de

Einleitung

Der HbA_{1c}-Wert ist in der Diabetologie ein etablierter Parameter zur Beurteilung der Stoffwechselkontrolle. Als Langzeitmarker, der mit der mittleren Glukosekonzentration korreliert (Formel 1), spiegelt er die Blutzuckereinstellung der letzten Wochen wider und ist somit ein wichtiger Bestandteil jeder Patientenvisite [1]. Therapieziele werden anhand des HbA_{1c}-Wertes gesteckt und kontrolliert und auch in klinischen Studien wird er häufig als primärer Endpunkt zur Beurteilung des Erfolges verschiedener Therapien genutzt. Seit der Publikation des „Diabetes Control and Complications Trial“ (DCCT) ist der Zusammenhang zwischen dem HbA_{1c}-Wert und dem Risiko für Folgeerkrankungen belegt [2]. Im Jahre 2010 erlaubten die Praxisempfehlungen der DDG erstmals die Nutzung des HbA_{1c}-Wertes auch zur Diagnosestellung des Diabetes mellitus. So kann bei einem Wert $\geq 6,5\%$ die Diagnose Diabetes gestellt werden, während sie bei einem Wert $< 5,7\%$ ausgeschlossen werden kann [3].

$$\text{Mittlere Plasmaglukose [mg/dL]} = 35,6 \times \text{HbA}_{1c} [\%] - 77,3$$

Formel 1: Berechnung der mittleren Glukose aus dem HbA_{1c}-Wert, Formel nach [4]

Die Voraussetzungen für eine sinnvolle Verwendung des HbA_{1c} zur Therapiekontrolle und Diagnostik sind die folgenden:

- Geringe biologische Variabilität im HbA_{1c}
- Ausreichende Genauigkeit und Präzision der genutzten HbA_{1c}-Messsysteme
- Angemessene Qualitätskontrolle und Kontrollgrenzen

Physiologisch wird der HbA_{1c}-Wert vor allem durch den Blutzuckerwert bestimmt, allerdings kann beispielsweise die Erythrozytenlebensdauer einen erheblichen Einfluss haben [5]. So können z. B. ausgeprägte hämolytische Anämien durch die deutlich verkürzte Erythrozytenlebensdauer zu niedrigen HbA_{1c}-Werten führen, die unabhängig von den mittleren Glukosewerten sind. Weitere Einflussfaktoren, wie das Alter, die ethnische Zugehörigkeit oder bestimmte Medikamente müssen ebenfalls berücksichtigt werden, wenn der HbA_{1c}-Wert zur Diagnostik oder Therapiekontrolle genutzt wird [6]. Außerdem können Hb-Varianten mit einigen Messmethoden interferieren und so das Messergebnis beeinflussen [7].

Standardisierung

Um trotz verschiedener Messmethoden und Messsysteme eine Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde 1996 das

National Hemoglobin Standardization Program (NGSP) etabliert, das die Rückführung der Werte auf DCCT-Äquivalente erlaubt. Um auch die Richtigkeit der Messung zu erhöhen, wurde von der International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC) eine Referenzmethode mit Referenzmaterial entwickelt. Die Werte mit IFCC-Standardisierung sind niedriger als entsprechende Werte nach NGSP, sie können jedoch ineinander umgerechnet werden (Formel 2, Formel 3). Um Verwechslungen und dementsprechende Fehleinschätzungen zu vermeiden, werden die Werte in unterschiedlichen Einheiten angegeben: IFCC-Werte in mmol/mol und NGSP-Werte in %.

$$\text{HbA}_{1c} [\text{mmol/mol}] = (\text{HbA}_{1c} [\%] - 2,15) \times 10,929$$

Formel 2: Umrechnung des HbA_{1c}-Wertes von IFCC- in NGSP-Werte

$$\text{HbA}_{1c} [\%] = \text{HbA}_{1c} [\text{mmol/mol}] \times 0,0915 + 2,15$$

Formel 3: Umrechnung des HbA_{1c}-Wertes von NGSP- in IFCC-Werte

Bestimmung des HbA_{1c}-Wertes

Der HbA_{1c}-Wert kann mit unterschiedlichen Methoden bestimmt werden. So sind beispielsweise physikalische (z. B. HPLC), chemische (z. B. Affinitätschromatographie) oder auch immunologische Methoden (z. B. Enzym-Immunoassay) möglich. Da jede Messmethode eine andere Spezifität und Störanfälligkeit aufweist, ist die direkte Vergleichbarkeit jedoch eingeschränkt. Durch die Standardisierung konnte diese schon deutlich verbessert werden, allerdings zeigen Messergebnisse derselben Probe immer noch Unterschiede, je nachdem welche Methode und auch welches System angewendet werden.

Point-of-Care Testung

In der Regel wird der HbA_{1c}-Wert von Diabetes-Patienten einmal pro Quartal bestimmt und dient als Basis für das Patientengespräch. Wird der Wert in einem Zentrallabor bestimmt, erfolgt die Bestimmung entweder erst nach der Visite und der Patient wird im Nachhinein informiert, oder der Patient muss bereits einige Tage vor der eigentlichen Visite zur Blutabnahme in die Praxis kommen. Mit sogenannten Point-of-Care-Messsystemen erfolgt die HbA_{1c}-Bestimmung direkt nach der Blutentnahme noch in der Praxis und das Ergebnis steht innerhalb kurzer Zeit zur Verfügung. Dementsprechend kann das Ergebnis

zeitnah besprochen und Therapiemaßnahmen abgeleitet werden. Studien zeigten eine Verbesserung des Diabetes-Managements und der Stoffwechselkontrolle durch POC-HbA_{1c}-Messungen [8, 9]. Einen großen Anteil daran macht wohl eine verbesserte Compliance und Motivation der Patienten aus [10].

Zur Messung am POC stehen verschiedene Systeme zur Verfügung. Es handelt sich um kleine Tischgeräte, die mit Unit-Use-Reagenzien verwendet werden. In den meisten Fällen werden die Ergebnisse, wie auch von der Bundesärztekammer empfohlen, sowohl nach NGSP als auch nach IFCC ausgegeben.

Qualitätskontrolle

In Deutschland unterliegen die HbA_{1c}-Messsysteme den Qualitätskontrollvorgaben der Richtlinie der Bundesärztekammer (Rili-BÄK) [11]. Diese sieht sowohl eine interne, als auch eine externe Qualitätskontrolle vor. Die interne Qualitätskontrolle wird täglich mit herstellertypspezifischem Kontrollmaterial durchgeführt, falls benutzungstypisch elektronische/physikalische Standards angewendet werden, reicht eine wöchentliche Kontrolle aus. Die zulässige Abweichung vom Zielwert bei der internen Qualitätskontrolle beträgt $\pm 10\%$. Im Rahmen der externen Qualitätskontrolle ist die Teilnahme an Ringversuchen jedes Quartal Pflicht, hier beträgt die zulässige Abweichung $\pm 18\%$ vom Zielwert. Allerdings macht die Rili-BÄK eine Ausnahme für z. B. Praxen niedergelassener Ärzte, demnach sind diese nicht zur Teilnahme an Ringversuchen verpflichtet. Ein POC-HbA_{1c}-Messsystem beim Diabetologen, das dort zur Therapiekontrolle genutzt wird, unterliegt also lediglich einer praxisinternen Qualitätskontrolle mit vom Hersteller geliefertem Kontrollmaterial.

Doch auch die Ringversuchspflicht garantiert keine ausreichende Messgenauigkeit. Die zulässige Abweichung von $\pm 18\%$ in Deutschland ist vergleichsweise hoch. Damit wären bei einem HbA_{1c}-Wert von 6,5% Werte zwischen 5,33% (Diagnose: kein Diabetes) und 7,67% (Diagnose: Diabetes) zulässig. In anderen Ländern wie beispielsweise Norwegen gelten zulässige Abweichungen von $\pm 6\%$, dort verschwanden durch die sukzessive Verschärfung der Grenzen alle Messgeräte mit unzureichender Messqualität vom Markt [12]. Bei Grenzen von $\pm 18\%$ ist es nicht weiter verwunderlich, dass trotz der Standardisierung noch immer deutliche Abweichungen zwischen mit verschiedenen Methoden gemessenen Ergebnissen aus derselben Blutprobe beobachtet werden. Darüber hinaus können aber auch mit derselben Methode abweichende Ergebnisse erhalten werden, was eine Auswertung aktueller Ringversuchsdaten zeigt (Abbildung 1). Hinzu kommt, dass die Ringversuchsanstalten bisher unterschiedliches Kontrollmaterial einsetzen, das aufgrund von Matrixeffekten nicht auf allen Systemen zum gleichen Ergebnis führt. Die einheitliche Verwendung von frischen Vollblutproben, die für alle Methoden vergleichbar geeignet sind, ist eine sinnvolle und auch umsetzbare Lösung, durch die allein die Grenzen schon deutlich enger gefasst werden könnten [14, 15].

Messgenauigkeit

Die Messgenauigkeit wird durch zwei Komponenten bestimmt: Richtigkeit und Präzision. Erstere beschreibt den systematischen Fehler, also die Abweichung vom „wahren“ Wert, während letztere Auskunft über die Streuung von wiederholten Messwerten gibt.

Es gibt wenige Studien zur Messgenauigkeit von HbA_{1c}-POC-Systemen und die Ergebnisse hängen stark

Abbildung 1: Ergebnisse des Ringversuchs GH1/17 des Referenzinstitut für Bioanalytik (RfB).

Gezeigt sind die Youdenplots für HPLC, Kit 30 (Immunoassay), sowie alle POC-Systeme, die an diesem Ringversuch teilgenommen haben [13].

von der verwendeten Referenzmethode ab. Auch wenn Laborsysteme i.d.R. etwas genauer sind, und im Rahmen der Ringversuche kontrolliert werden, zeigen sie z. T. einen deutlichen Bias [16].

In einer Studie wurden 7 NGSP-zertifizierte HbA_{1c}-POC-Systeme nach Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)-Protokollen mit 3 NGSP- und IFCC-zertifizierten Referenzmethoden verglichen [17]. Pro System wurden 2 unterschiedliche Reagenzienchargen getestet. Allerdings wurden nur Systeme untersucht, für die vom Hersteller die Erlaubnis dafür vorlag. Trotz vorhandener Zertifizierung konnten 3 Systeme die NGSP-Kriterien von $\pm 6\%$ nicht erfüllen. Ein System erfüllte die Kriterien nur im Vergleich mit einer der untersuchten Referenzmethoden, 3 Systeme erfüllten sie mit allen drei Referenzmethoden. Unterschiede zwischen den beiden getesteten Chargen konnten für kein System gefunden werden. Jedoch hatte die Art des Testmaterials, frische oder gefrorene Blutproben, einen Einfluss.

In einer aktuellen Meta-Analyse wurden die Ergebnisse von 61 Studien zu 13 verschiedenen HbA_{1c}-POC-Systemen ausgewertet [18]. Als Referenz dienten verschiedene Laborsysteme. Insgesamt wurde für 3 Systeme ein signifikanter negativer Bias und für 2 Systeme ein signifikanter positiver Bias ermittelt. Allerdings unterschieden sich die Ergebnisse aus den einzelnen Studien für die gleichen Systeme z. T. sehr deutlich, was sich vermutlich durch die uneinheitliche Methodik, die verwendeten Proben, als auch durch die Qualität der Referenzmethoden erklären lässt.

POC-Diagnostik

Der Einsatz von POC-Systemen zur Diabetes-Diagnosestellung wurde in den DDG Praxisempfehlungen lange Zeit ausgeschlossen. In der aktuellen Praxisempfehlung ist die Formulierung weniger eindeutig: „Zur Messung von venöser Plasmaglukose und von HbA_{1c} dürfen nur standardisierte und qualitätsgesicherte Labormethoden zum Einsatz kommen wie in der Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung (Rili-BÄK) einheitlich für Zentrallaboratorien als auch patientennahe Sofortdiagnostik reguliert“ [3]. Auch POC-Systeme sind in der Rili-BÄK reguliert und es gibt Vorgaben zur Qualitätssicherung. Aber eben mit Befreiung von der Ringversuchspflicht für z. B. Arztpraxen und dadurch lediglich einer internen Qualitätskontrolle. Ob POC-Systeme nun tatsächlich zur Diagnosestellung eingesetzt werden dürfen, wird diskutiert.

Inwieweit die Diagnose in deutschen Praxen anhand von POC-Messungen stattfindet, oder eher anhand von

Messungen aus dem Zentrallabor, ist nicht bekannt. Allerdings sind nicht alle Systeme von ihrem Hersteller auch zur Diagnose vorgesehen und entsprechend gekennzeichnet.

Fazit

In Anbetracht der Messqualität und der derzeitigen externen Qualitätskontrollgrenzen für HbA_{1c}-Messsysteme ist der HbA_{1c}-Wert als alleiniger diagnostischer Parameter kritisch anzusehen. Auch für die Verlaufskontrolle wäre eine höhere Messqualität und eine hohe Präzision und Richtigkeit der Messung wünschenswert.

Für eine Verbesserung der Überprüfung der Messqualität ist eine Umstellung auf Vollblut als Kontrollmaterial ein erster Schritt, danach wäre eine schrittweise Senkung der Kontrollgrenzen im Ringversuch auf das Niveau anderer Länder wie der Schweiz oder Norwegen mit $\pm 6\%$ wünschenswert. Zudem sollte die Teilnahme am Ringversuch auch für alle POC-Systeme, mit denen Diagnosen gestellt werden dürfen, verpflichtend sein, um auch hier eine herstellernunabhängige Qualitätskontrolle sicherzustellen.

Aktuell wird von der Kommission für Labordiagnostik in der Diabetologie der DGKL und der DDG (KLD) ein Positionspapier zum Thema vorbereitet, in der vor allem eine Verschärfung der Bestehensgrenzen im Ringversuch gefordert wird.

Autorenbeteiligung: Der Autor trägt Verantwortung für den gesamten Inhalt dieses Artikels und stimmt der Einreichung des Manuskripts zu.

Forschungsförderung: Keine.

Interessenkonflikt: GF ist Ärztlicher Leiter und Geschäftsführer des IDT (Institut für Diabetes-Technologie Forschungs- und Entwicklungsgesellschaft mbH an der Universität Ulm, Ulm), welches klinische Studien zu Medizinprodukten für die Diabetestherapie auf eigene Initiative oder für verschiedene Firmen durchführt. GF/IDT erhielt bzw. erhält Vortrags-/Beratungshonorare von Abbott, Ascensia, Bayer, Berlin-Chemie, Becton-Dickinson, Dexcom, LifeScan, Menarini Diagnostics, Novo Nordisk, Roche, Sanofi, Sensile und Ypsomed.

Literatur

1. Weykamp C. HbA_{1c}: a review of analytical and clinical aspects. *Ann Lab Med* 2013;33:393–400.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent

- diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med* 1993;329:977–86.
3. Müller-Wieland D, Petermann A, Nauck M, Heinemann L, Kerner W, Müller UA, et al. Definition, Klassifikation und Diagnostik des Diabetes mellitus. *Diabetologie* 2016;11(Suppl 2):S78–81.
 4. Rohlfing CL, Wiedmeyer HM, Little RR, England JD, Tennill A, Goldstein DE. Defining the relationship between plasma glucose and HbA(1c): analysis of glucose profiles and HbA(1c) in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care* 2002;25:275–8.
 5. Malka R, Nathan DM, Higgins JM. Mechanistic modeling of hemoglobin glycation and red blood cell kinetics enables personalized diabetes monitoring. *Science Transl Med* 2016;8:359ra130.
 6. Cohen RM, Lindsell CJ. When the blood glucose and the HbA(1c) don't match: turning uncertainty into opportunity. *Diabetes Care* 2012;35:2421–3.
 7. Rohlfing C, Hanson S, Weykamp C, Siebelder C, Higgins T, Molinaro R, et al. Effects of hemoglobin C, D, E and S traits on measurements of hemoglobin A1c by twelve methods. *Clin Chim Acta* 2016;455:80–3.
 8. Miller CD, Barnes CS, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, et al. Rapid A1c availability improves clinical decision-making in an urban primary care clinic. *Diabetes Care* 2003;26:1158–63.
 9. Cagliero E, Levina EV, Nathan DM. Immediate feedback of HbA1c levels improves glycemic control in type 1 and insulin-treated type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1785–9.
 10. Laurence CO, Gialamas A, Bubner T, Yelland L, Willson K, Ryan P, et al. Patient satisfaction with point-of-care testing in general practice. *Br J Gen Pract* 2010;60:e98–104.
 11. Bundesärztekammer. Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Deutsches Ärzteblatt* 2014;111:1583–618.
 12. Solvik UO, Roraas T, Christensen NG, Sandberg S. Diagnosing diabetes mellitus: performance of hemoglobin A1c point-of-care instruments in general practice offices. *Clin Chem* 2013;59:1790–801.
 13. Referenzinstitut für Bioanalytik, R. *Ringversuche. Gesamtauswertung GH1/17*. 2017. Verfügbar auf: https://www.rfb.bio/cgi/displayAnaStats?rv_type=all&rvTypeForDetails=GH&year=2017&rv_num=1&analyte=Hb%20A1c&searchType=analyte&anaV=1 (Zugriff 12.5.2017).
 14. Mosca A, Weykamp C. Feasibility of an EQAS for HbA1c in Italy using fresh blood samples. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:e151–3.
 15. Kaiser P, Peetz D, Spannagl M. Qualitätssicherung in der Diabetologie: HbA1c-Ringversuche mit Frischblut – etabliert mit kommutablen Probenmaterial. *Der Diabetologe* 2016;12:494–7.
 16. Mosca A, Paleari R, Carobene A, Weykamp C, Ceriotti F. Performance of glycated hemoglobin (HbA(1c)) methods evaluated with EQAS studies using fresh blood samples: still space for improvements. *Clin Chim Acta* 2015;451(Pt B):305–9.
 17. Leters-Westra E, Slingerland RJ. Three of 7 hemoglobin A1c point-of-care instruments do not meet generally accepted analytical performance criteria. *Clin Chem* 2014;60:1062–72.
 18. Hirst JA, McLellan JH, Price CP, English E, Feakins BG, Stevens RJ, et al. Performance of point-of-care HbA1c test devices: implications for use in clinical practice – a systematic review and meta-analysis. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:167–80.